

КОНТРОЛЬ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ: КРИЗИС ДОВЕРИЯ ИЛИ ПОИСК НОВЫХ РЕШЕНИЙ?

Ю.И. Гринштейн*, А.А. Косинова, И.Ю. Гринштейн

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Красноярск, улица Партизана Железняка, 1

Рассматривают последние данные о применении функциональных тромбоцитарных тестов у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства и их вкладе в персонализацию антитромбоцитарного лечения и снижение частоты сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: реактивность тромбоцитов, антитромбоцитарная терапия, чрескожное коронарное вмешательство.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):682-689

Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions?

Yu.I. Grinshtein*, A.A. Kosinova, I.Yu. Grinshtein

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The review presents recent data on the usage of platelet functional tests in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention and its contribution to antiplatelet therapy personalization and cardiovascular events frequency reduction.

Key words: platelet reactivity, antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):682-689

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grinshtein.yi@mail.ru

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ – стандарт вторичной профилактики атеротромботических событий у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стента. Двойная антитромбоцитарная терапия рекомендована в течение, как минимум, мес после установки металлического стента и 12 мес – после установки лекарственно-покрытого стента [1]. Но, несмотря на лечение, у 1-4% пациентов происходит тромбоз стента [2-4]. Вследствие тромбоза стента в 80% случаев развивается инфаркт миокарда (ИМ), а в 60% – наблюдается летальный исход. В 5-40% случаев тромбоз стента наблюдается повторно [2,3,5-9]. Механизмы, лежащие в основе тромбоза стента, мультифакториальны. Одни из наиболее важных факторов риска тромбоза стента – прекращение приема клопидогрела спустя первые 6 мес после установки стента [7,10], а в части случаев – плохая приверженность к двойной антитромбоцитарной терапии. Другие факторы риска могут быть определены как клинические (например, сахарный диабет, более молодой возраст пациента), технические (бифуркационное стентирование, большой размер стента), ангиографические (множественное поражение сосудов) и генетические (CYP2C19*2/*3) [7,8,11].

Сведения об авторах:

Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Косинова Александра Александровна – аспирант той же кафедры

Гринштейн Игорь Юрьевич – к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Недавние исследования продемонстрировали, что недостаточный уровень подавления тромбоцитов при лечении аспирином и клопидогрелом, определяемый высокой реактивностью тромбоцитов, также является фактором риска возникновения тромбоза стента [12,13]. Высокая реактивность тромбоцитов, несмотря на прием клопидогрела, обнаружена у 30% популяции западноевропейских стран и США и зависит от различных клинических, фармакологических и генетических факторов [4,13-14]. Пациентам, перенесшим тромбоз стента, а также пациентам с высоким риском атеротромботических событий, включая повторный тромбоз стента, обычно назначается двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом. С появлением в клинической практике новых ингибиторов P2Y₁₂ – празугрела и тикагрелора – стало больше вариантов для преодоления высокой реактивности тромбоцитов и индивидуализации антитромбоцитарной терапии. На тесты, способные выявить пациентов с нормальной или высокой реактивностью тромбоцитов, возлагались большие надежды по персонализации антитромбоцитарной терапии. Однако до настоящего времени однозначно нельзя заявить, что подбор антитромбоцитарной терапии посредством определения агрегационной способности тромбоцитов позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых катастроф [4,14-16]. Вместе с тем, не стоит исключать, что персонализация антитромбоцитарной терапии может принести огромную пользу большой группе пациентов, перенесших тромбоз стента и имеющих высокую реактивность тромбоцитов.

Оценка функции тромбоцитов

Можем ли мы контролировать АД без его измерения или контролировать сахарный диабет без измере-

ния уровня глюкозы крови? Почему же мы назначаем антитромбоцитарную терапию без контроля функции тромбоцитов?

Многочисленные тесты по оценке функции тромбоцитов направлены на измерение ингибирующего эффекта ацетилсалициловой кислоты (АСК) и P2Y₁₂ ингибиторов, а также выявление взаимосвязи остаточной реактивности тромбоцитов и возникновения атеротромбоза и кровотечений. Отличиями используемых тестов определения высокой реактивности тромбоцитов являются пути образования тромбов, исследуемый материал – цельная кровь или плазма, и трудоемкость применения. Рассмотрим существующие тесты определения агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови.

Оптическая трансмиссионная агрегометрия (ОТА) – спектрофотометрический метод обнаружения изменений оптической плотности в обогащенной тромбоцитами плазме крови в результате агонист-индуцированной агрегации тромбоцитов. Из цельной крови с добавлением цитрата центрифугированием получают плазму, богатую тромбоцитами, и плазму, бедную тромбоцитами. Затем через образцы пропускают пучок света, и количество света, прошедшего через плазму, обогащенную тромбоцитами, принимают за 0% агрегации, а через плазму, бедную тромбоцитами, – за 100% агрегации. Для запуска агрегации используют агонисты: арахидоновую кислоту, аденозиндифосфат (АДФ). Появление тромбоцитарных агрегатов изменит оптическую плотность образца, что фиксируется процентами агрегации. Многочисленные исследования продемонстрировали, что остаточная гиперреактивность тромбоцитов, определенная ОТА, коррелирует с количеством неблагоприятных событий у пациентов после стентирования [4,17]. Также агрегометрия позволяет оценить про- и антиагрегантную активность различных препаратов *in vitro*. Клинической практике предложен способ определения аспирина резистентности методом оптической агрегометрии [18], основанным на измерении АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов после предварительной инкубации с АСК в стандартной концентрации с образцами крови *in vitro*. Эти тесты определяют «лабораторную» резистентность к аспирину, позволяют определить «первичную» резистентность, избежать гипердиагностики резистентности, связанной с плохой приверженностью к лечению, фармакодинамическими особенностями всасывания, распределения и метаболизма препарата, взаимодействия с другими препаратами. Способ обеспечивает высокую точность прогноза и позволяет предотвратить развитие нежелательных коронарных событий у больных ИБС.

Система VerifyNow – тест с использованием цельной крови с цитратом натрия для измерения агонист-ин-

дуированной агрегации тромбоцитов турбидиметрической оптической детекцией в картриджах. В качестве агониста агрегации при приеме аспирина используется арахидоновая кислота, тромбоциты после активации присоединяются к гранулам, покрытым фибриногеном, агглютинаты выпадают в осадок, изменяется оптическая плотность, что фиксируется и выражается в аспирина-реакционных единицах (РЕ). Агрегация по P2Y₁₂-рецепторам оценивается в двух камерах, в первой – с агонистом АДФ/антагонистом простагландин Е₁ рецепторов, для сравнения – во второй камере с агонистом тромбиновых рецепторов с целью получения максимальной агрегации тромбоцитов без лекарственного препарата. Результат выражается в P2Y₁₂-РЕ. Процент ингибирования вычисляется из значений в опытной кювете и кювете сравнения. VerifyNow – тест быстрый и простой в использовании, результат хорошо воспроизводится, коррелирует с результатами оптической трансмиссионной агрегометрии [19].

Анализатор быстрой оценки функции тромбоцитов (RPFA) – другой метод, который использует турбидиметрическую оптическую детекцию агрегации тромбоцитов для оценки функции тромбоцитов в цельной крови. Для анализа используется картридж, содержащий лиофилизированный препарат из человеческого фибриногена, агонист тромбоцитов, консервант и буфер. После активации тромбоциты связываются и агглютинируют на ячейках, покрытых фибриногеном, оптически замеряется увеличение прохождения света, что коррелирует со скоростью и степенью агрегации. Эта система, как было продемонстрировано в исследованиях, способна прогнозировать клинические исходы, но корреляция с другими методами и чувствительность метода оставляют желать лучшего [20].

Фосфопротеин, стимулирующий вазодилатацию (VASP) – внутритромбоцитарный белок, регулирующий актин. Активация P2Y₁₂ рецептора АДФ вызывает дефосфорилирование VASP и активацию гликопротеина IIb/IIIa – поверхностных тромбоцитарных рецепторов, основных для адгезии и агрегации тромбоцитов [21]. Напротив, ингибирование рецептора P2Y₁₂ индуцирует фосфорилирование VASP (VASP-P). VASP-P отражает степень ингибирования P2Y₁₂ рецепторов и оценивается проточной цитометрией с использованием стандартного диагностического набора для анализа. Результаты анализа выражаются в виде индекса реактивности тромбоцитов, рассчитываемого как отношение флуоресценции проб, инкубированных с простагландином Е₁ и инкубированных совместно с простагландином Е₁ и АДФ [22]. Тест специфичен для P2Y₁₂-рецепторов, но он – трудоемкий, требует опыта и значительных финансовых затрат. Коррелирует с результатами оптической трансмиссионной агрегометрии [23].

Анализатор функции тромбоцитов (PFA-100). В основе функционирования анализатора PFA-100 лежит воздействие на тромбоциты сил, возникающих при трении слоев движущейся крови [24]. Для постановки метода необходим образец цельной крови с цитратом натрия, помещающийся в картридж, мембрана которого покрыта коллагеном/эпинефрином для реакции агрегации на аспирине. Тромбоциты в образце взаимодействуют с мембраной, вызывая тромботическую окклюзию диафрагмы. Измеряется время свертывания крови и тромботической закупорки диафрагмы. Время полной окклюзии находится в обратной зависимости от функциональной активности тромбоцитов и, таким образом, отражает эффективность аспирина. Мембрана, покрытая коллагеном/АДФ, недостаточно чувствительна к ингибиторам P2Y₁₂.

Электрическая импедансная агрегатометрия в цельной крови. Метод основан на обнаружении увеличения электрического сопротивления между двумя электродами, погруженными в цельную кровь с гирудином, в результате адгезии и агрегации тромбоцитов. Увеличение сопротивления отражает количество тромботических агрегатов, оседающих на электродах, сигнал трансформируется и выражается в условных единицах агрегации [25]. Так как для метода используется цельная кровь, и поэтому возможно учесть мультифакторную природу агрегации тромбоцитов, метод рассматривается как наиболее приближенный к физиологическим условиям. Тем не менее, по этой же причине результаты могут быть более трудоемкими в интерпретации, чем результаты методов с использованием плазмы богатой тромбоцитами [26].

Тромбоэластография – функциональный тест, который обеспечивает глобальный обзор гемостатической функции и позволяющий взглянуть на взаимодействие между тромбоцитами, фазой коагуляции при формировании кровяного сгустка, а также фибринолизом. Цельную кровь с цитратом натрия помещают в колеблющуюся цилиндрическую чашку. Неподвижный контакт погружают в кровь. Крутящий момент вращающейся чашки передается на контакт, как только сформированный тромб связывает чашку с контактом. Формирование сгустка, прочность сгустка, а также лизис сгустка измеряются с течением времени, рассчитываются различные параметры. Например, время, прошедшее с начала теста до начала образования фибрина (скорость образования тромбина) и максимальная амплитуда представляет собой предел прочности сгустка. Максимальная амплитуда и время являются предикторами неблагоприятных событий у пациентов после ЧКВ [27].

Синтез тромбосана. Наиболее распространенный метод *in vivo* – это измерение уровня тромбосана. Будучи аспирином-чувствительным, процесс синтеза тромбосана А₂ должен быть обратно пропорционален

эффективности аспирина. Уровень тромбосана А₂, как правило, определяется измерением его наиболее стабильных метаболитов сыворотки крови – тромбосана В₂ или мочи – 11-дегидротромбосана В₂ [28]. Тем не менее, сообщается о расхождениях между уровнем тромбосана В₂ в плазме крови и уровнем дегидротромбосана В₂ в моче [29]. По оценкам, до 30% мочевого уровня тромбосана В₂ приходится на вне-тромбоцитарный синтез тромбосана, и этот вклад увеличивается при воспалении [30]. Уровень тромбосана В₂ мочи, следовательно, может отражать более широкий индекс продукции тромбосана А₂, в то время как сывороточный тромбосан В₂, синтез которого из дополнительных источников незначителен, более специфичен для тромбоцитов [31].

Представленные методы различаются по достоверности, чувствительности и доступности, ни один из них не стандартизирован и не показал превосходства перед остальными в прогнозировании частоты неблагоприятных ишемических событий [32].

Кривая ошибок (ROC-кривая)

Любое определение высокой реактивности тромбоцитов будет значимо только тогда, когда будет стандартизировано. Для определения связи значений тестов реактивности и ишемических событий применяется статистический анализ кривой ошибок (ROC-кривая) [33]. Кривая ошибок позволит определить наименьшие и наибольшие значения высокой реактивности тромбоцитов, ассоциированные с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что обеспечит высокую специфичность и чувствительность методов функциональной оценки тромбоцитов. Исследования, применившие данный метод, позволили вычислить порог значений высокой реактивности тромбоцитов, выше которого увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на данный момент времени, в основном, для пациентов после ЧКВ. Недавние исследования выявили прогностические значения для теста VASP фосфорилизации, составляющие 48-53% [34-36]. Невзирая на то, что эти исследования использовали различные ишемические конечные точки (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, urgentная реваскуляризация без/с инсультом) уровень пороговых значений VASP, ассоциированный с развитием ишемических событий после ЧКВ, был примерно одинаковым.

Также было определено пороговое значение агрегации для VerifyNow P2Y₁₂, что составило около 240 реакционных единиц, выше этого значения уровень агрегации ассоциирован с тромбозом (кардиоваскулярная смерть и тромбоз стента или кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт, тромбоз стента) [32,37-39]. Большое проспективное исследование

N.J. Breet и соавт. продемонстрировало следующие пороговые значения: 42,9% агрегации для стимулятора 5 ммоль/л АДФ и 65,4% – для 20 ммоль/л АДФ при оптической агрегометрии, все значения коррелируют с комбинированными первичными конечными точками [32]. В исследовании P. Gurbel максимальная агрегация тромбоцитов >46% в ответ на 5 ммоль/л АДФ и >59% – на 20 ммоль/л АДФ после ЧКВ при оптической агрегометрии ассоциирована с большими кардиологическими событиями [40]. Используя импедансный анализатор, D. Sibbing и соавт. вычислили пороговое значение – 468 агрегационных ед/мин как предиктор раннего (в течение 30 дней) тромбоза стента [41].

Высокая реактивность тромбоцитов на фоне терапии и риски тромбоза стента

Многочисленные проспективные исследования продемонстрировали взаимосвязь между ВРТ и возникновением раннего тромбоза стента (менее 30 дней) после ЧКВ.

T. Geisler и соавт. [42] включили в нерандомизированное одноцентровое когортное исследование 1019 пациентов с ИБС [нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) с/без подъема сегмента ST]. Пациенты наблюдались 3 мес после ЧКВ (установки лекарственно покрытого стента или металлического стента) на предмет определенного, вероятного или возможного тромбоза стента. Остаточная агрегация тромбоцитов, измеренная со стимулятором агрегации 20 ммоль/л АДФ после нагрузочной дозы 300 мг или 600 мг клопидогрела, была независимым предиктором тромбоза стента спустя 3 мес после вмешательства. В группе пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов чаще наблюдался старший возраст, сопутствующий сахарный диабет, почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка. Тем не менее, анализ подгрупп продемонстрировал связь только с ранним тромбозом стента. Авторы сообщают, что повторного измерения функции тромбоцитов спустя 30 дней после ЧКВ не производилось, поэтому мы не можем с точностью утверждать, что активность тромбоцитов в первый мес после ЧКВ точно такая же, как и в позднем послеоперационном периоде. Из других ограничений в исследовании авторы называют отсутствие контроля за приверженностью пациентов к терапии. Были также зарегистрированы случаи раннего тромбоза стента у пациентов с низкой активностью тромбоцитов, что можно объяснить индивидуальными особенностями воспалительного ответа [43], интраоперационным поражением сосудов [44]. В когортном анализе D. Sibbing и соавт. [25] ответ на терапию клопидогрелом определяли с помощью электрической импедансной агрегометрии. В иссле-

довании принимали участие 1608 пациентов после ЧКВ. До стентирования нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг, агрегация измерялась импедансным методом с АДФ-стимуляцией непосредственно до ЧКВ. 20% пациентов имели высокую реактивность тромбоцитов до оперативного вмешательства. Связь с тромбозом стента спустя 6 мес после имплантации стента показала группа с низким ответом на антитромбоцитарную терапию, 2,5% против 0,4% по подтвержденному тромбозу стента, и 4,1% против 0,7% по сумме подтвержденного и вероятного тромбоза стента. Тем не менее, в первые 30 дней после вмешательства произошло большее количество случаев ТС. Еще одно исследование – P. Buonamici с соавт. [45], основанное на выборке из 804 пациентов, перенесших имплантацию лекарственно покрытого стента, показало, что пациенты с низким ответом на терапию клопидогрелом, оцененную на ОТА, имели 4-кратное увеличение риска развития определенного и вероятного тромбоза стента до истечения 6 мес после ЧКВ. В исследовании не было проведено сравнение между рисками возникновения раннего и позднего тромбоза стента. E.I. Lev и соавт. [46] показали, что тромбоцитарная активность у пациентов с подострым тромбозом стента и ИМ с подъемом ST и последующим ЧКВ выше таковой в сравнении с более стабильными пациентами без тромбоза стента после ЧКВ. Возникает вопрос, является ли остаточная реактивность на двойной антитромбоцитарной терапии фактором риска подострого ИМ или его следствием? K.L. Funck-Jensen сообщает о повышенном выходе в кровяное русло новых тромбоцитов в острой фазе ИМ с подъемом ST, что может быть одним из факторов, определяющих высокую реактивность тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии [47].

G. Parodi и соавт., изучая исходы высокой реактивности тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом среди 1789 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после ЧКВ, измеряли агрегацию тромбоцитов оптической агрегометрией. Первичная конечная точка состояла из кардиологической смертности, ИМ, любой ургентной коронарной реваскуляризации и инсульта за 2-х летний период наблюдения. Вторичная конечная точка – тромбоз стента и любой компонент первичной конечной точки. Уровень достижения первичной конечной точки был 14,6% среди пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на двойной антитромбоцитарной терапии против 8,7% пациентов с нормальным уровнем агрегации. Тромбоз стента чаще наблюдался при высокой реактивности тромбоцитов – 6,1% против 2,9%. По результатам многофакторного анализа высокая реактивность тромбоцитов была ассоциирована с возникновением первичной конечной точки и с сердечно-сосудистой смертностью [48].

D. Aradi и соавт. проанализировали 22 исследования 9187 пациентов и пришли к выводу, что высокая реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом является надежным предиктором ИМ, тромбоза стента и комбинированной конечной точки ишемических событий. Согласно мета-анализу пациенты с высокой реактивностью тромбоцитов на клопидогреле имеют в 3,9 раз повышенный риск развития сердечно-сосудистой смерти. Несмотря на то, что в исследованиях высокая реактивность тромбоцитов определялась различными методами, и критерии ее диагностики разнородны, риск ишемических событий не гетерогенен, отличия в рисках статистически не значимы [12].

S.S. Brar и соавт. в своем обзоре, проанализировав результаты 6 исследований с участием 3059 человек, сообщают, что высокая реактивность тромбоцитов, определенная VerifyNow P2Y₁₂ тестом, ассоциирована с долгосрочными кардиоваскулярными событиями после ЧКВ, включая смерть, ИМ и тромбоз стента [49].

P. Eshtehardi и соавт. опубликовали исследование, в котором принимали участие 219 пациентов, находившихся на терапии аспирином и клопидогрелом после установки стента. Спустя 12-18 мес после оперативного вмешательства реактивность тромбоцитов измерялась на импедансном агрегометре. Резистентными к аспирину были 16%, к клопидогрелу – 15%, к двойной антитромбоцитарной терапии – 9% пациентов. ИМ после ЧКВ произошел у 9% от всех пациентов, чаще встречался в группе с резистентностью к двойной антитромбоцитарной терапии (26,3%). Ишемические события спустя 30 дней после ЧКВ значимо чаще встречались в группе с высокой реактивностью тромбоцитов при лечении аспирином и клопидогрелом (36,8% против 8,8% в группе резистентных к аспирину; против 6,1 в группе резистентных к клопидогрелу и против 6,8% контроля). При многофакторном анализе резистентность к двойной антитромбоцитарной терапии при ЧКВ на нескольких сосудах ассоциировались с ишемическими событиями в течение 30 дней после оперативного вмешательства [50]. Подобные результаты были получены и A. Gori с соавт. [51], которые включили 746 пациентов после имплантации лекарственно покрытых стентов, период наблюдения составил 6 мес. Активность тромбоцитов определяли оптической трансмиссионной агрегометрией с АДФ, арахидоновой кислотой и коллагеном.

R. Marcucci и соавт. показали, что высокая реактивность тромбоцитов приводит к атеротромбозу [52]. В исследовании, в котором приняли участие 683 пациента с ОКС, получавшие двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ с лекарственно покрытыми или металлическими стентами, высокую реактивность тромбоцитов определяли VerifyNow P2Y₁₂ тестом. Через 12 мес наблюдения было зарегистрировано 51 ишеми-

ческое событие (кардиоваскулярная смерть – 3,5%, нефатальный ИМ – 3,9% и тромбоз стента – 5,8%).

Несмотря на то, что высокая реактивность тромбоцитов при лечении клопидогрелом и аспирином коррелирует с высоким риском атеротромботических событий, полученные результаты могут существенно отличаться при определении реактивности тромбоцитами разными методами. E.H. Eisenberg и соавт. провели исследование, включавшее 530 пациентов после ЧКВ на терапии аспирином и клопидогрелом, для выявления клинических и лабораторных показателей, связанных с высокой реактивностью тромбоцитов. Так, высокая реактивность тромбоцитов на клопидогреле, определенная оптической агрегометрией с АДФ, ассоциировалась с более старшим возрастом пациентов, женским полом, наличием сахарного диабета. При определении агрегации тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ на высокую реактивность тромбоцитов оказывали влияние уровни гемоглобина и гематокрита. Высокая реактивность тромбоцитов на терапии аспирином коррелировала с наличием злокачественных новообразований, индексом массы тела, старшим возрастом, высоким уровнем С-реактивного белка. На реактивность тромбоцитов полученную методом PFA-100 Коллаген/Эпинефрин и Коллаген/АДФ картриджей оказывало влияние количество моноцитов, уровень С-реактивного белка, средний объем тромбоцитов, активность фактора Виллебранда. Очевидно, что уровни высокой реактивности тромбоцитов на аспирине и клопидогреле колеблются в зависимости от метода определения. Тест на PFA-100 с использованием нового in-povance P2Y картриджа зависел от индекса массы тела, женского пола, нарушения функции выброса левого желудочка, почечной недостаточности, дозы клопидогрела, количества тромбоцитов, лейкоцитов, уровня С-реактивного белка и фибриногена [14]. Отсутствие хорошей воспроизводимости и корреляции результатов между разными способами определения высокой реактивности тромбоцитов на терапии клопидогрелом отмечали T. Gremmel и соавт. [53].

После выявления высокой реактивности тромбоцитов у пациентов с коронарной болезнью сердца на двойной антитромбоцитарной терапии возникает вопрос об их ведении, о целесообразности индивидуального подхода к их терапии. Следующие исследования направлены на изучение усиления антитромбоцитарной терапии на основании тромбоцитарных функциональных тестов с целью персонализации лечения.

Клинические преимущества достижения низкого уровня активности тромбоцитов на фоне лечения продемонстрированы в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO [54, 55]. В исследовании TRITON-TIMI 38 празугрел оказывал более быстрое и сильное блокирование активности тромбоцитов по сравнению с клопи-

догрелом, прием тиенопиридина третьего поколения ассоциировался с более низкой частотой тромботических событий у 13,608 пациентов с ОКС в течение 6-15 мес после ЧКВ. Между тем, прием празугрела был связан с большей частотой кровотечений. В исследовании PLATO тикагрелор по сравнению с клопидогрелом быстрее и эффективнее снижал реактивность тромбоцитов у 18624 пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема ST, был связан с пониженным риском сердечно-сосудистых катастроф, но риск кровотечений был повышен. Чрезмерное снижение активности тромбоцитов понижает риск тромботических событий, но повышает риск кровотечений. Текущее исследование PEGASUS-TIMI 54 направлено на поиск ответа на вопрос о преимуществах тикагрелора по сравнению с плацебо у пациентов умеренного и высокого риска спустя год после ИМ.

Но не все оказалось однозначным в вопросе связи высокой реактивностью тромбоцитов с неблагоприятными ишемическими событиями. Недавнее большое исследование ARCTIC внесло некоторый пессимизм в попытки индивидуализировать терапию в зависимости от результата тестов по выявлению высокой агрегационной способности тромбоцитов [16]. В данном рандомизированном исследовании приняли участие 2440 пациентов с ОКС без подъема ST после ЧКВ из 38 медицинских центров Франции. Для оценки активности тромбоцитов применялся тест VerifyNow до ЧКВ и через 14-30 дней после имплантации стента. В группе наблюдения у 34,5% пациентов на терапии клопидогрелом и у 7,6% на терапии аспирином выявлена высокая реактивность тромбоцитов. После чего этим пациентам были назначены увеличенная доза клопидогрела, празугрел или аспирин с ингибитором гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Первичная конечная точка (смерть по любой причине, ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая коронарная реваскуляризация, тромбоз стента) наблюдалась у 34,6% пациентов в группе наблюдения и у 31,1% – в группе стандартного лечения. Главная вторичная конечная точка, тромбоз стента или любая острая реваскуляризация произошла у 4,9% пациентов наблюдения и у 4,1% пациентов стандартного лечения. По уровню больших кровотечений достоверной значимости также нет. Приверженность терапии контролировалась на каждом из трех посещений врача.

Возникает закономерный вопрос, являются ли результаты исследования ARCTIC «жирной точкой» в дискуссии о необходимости лабораторного контроля высокой реактивности тромбоцитов для индивидуализации антитромбоцитарной терапии? Думается, что нет. Исследование ARCTIC не ответило на многие вопросы. В исследовании не вошли пациенты с инфарктом миокарда с подъемом ST, которые представляют собой груп-

пу высокого риска, и у которых, в первую очередь, предполагается добиться снижение частоты неблагоприятных событий после персонализации терапии [56,57]. Также появляются замечания к исследованию ARCTIC в выборе метода диагностики функции тромбоцитов. Немецкие профессора Horst Neubauer и Saskia H. Meves отмечают отсутствие связи неблагоприятных событий с высокой реактивностью тромбоцитов при использовании VerifyNow системы для определения агрегации тромбоцитов [57, 58] и обнаружением такой связи методом импедансной агрегометрии [59, 60]. Однако, исследований, сравнивающих эти два теста, нет. В то же время, в исследовании ANTARCTIC предполагается корректировка дозы празугрела у пациентов старше 75 лет на основании функциональных тестов для уменьшения рисков кровотечений, тромбоза стента и ишемических осложнений. В исследовании MADONNA [59], которое не является рандомизированным, было включено 798 пациентов с коронарной болезнью сердца после ЧКВ. Выявлен повышенный риск тромбоза стента в течение 1 мес после ЧКВ (в 7,9 раз) в группе на стандартной антитромбоцитарной терапии по сравнению с группой, где была добавлена нагрузочная доза клопидогрела или празугрел. ОКС чаще наблюдалось в группе стандартного лечения – 0% против 1,9%. По количеству кардиальной смерти или кровотечений достоверных отличий между группами нет. Данное исследование продемонстрировало преимущество персонализированного подхода к терапии на основании импедансной агрегометрии.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании GRAVITAS (с использованием VerifyNow) изучались клинические исходы у пациентов после стентирования, которым доза клопидогрела назначалась согласно функциональной оценки активности тромбоцитов [58]. 2214 пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов после установки лекарственно покрытого стента были рандомизированы в 2 группы. В первой пациенты получали нагрузочную дозу в 600 мг и в последующем – 150 мг клопидогрела в/сут, во второй – дозу 75 мг/сут без нагрузочной в течение 6 мес. У пациентов, получавших 150 мг клопидогрела, не снижалась частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ или тромбоза стента. Можно предположить, что причина этому – неэффективное снижение высокой реактивности тромбоцитов или небольшое количество событий [61]. В исследовании TRIGGER-PCI [57] 212 пациентов были рандомизированы на 2 группы, в первой получали 75 мг клопидогрела, во второй – 10 мг празугрела в течение 6 мес после установки лекарственно покрытого стента. Активность тромбоцитов измерялась с помощью VerifyNow. На празугреле высокая реактивность тромбоцитов значительно снизилась – с 245 до 80 реакционных единиц (PE) за 3 мес наблюдения,

по сравнению с группой клопидогрела, где изменения были – с 249 до 241 PE. Тем не менее, при выборе группы с низким риском ишемических событий со стабильной стенокардией и группы с высокой реактивностью тромбоцитов, согласно функциональному тромбоцитарному тесту, клинической пользы от замены клопидогрела празугрелом не было продемонстрировано.

Заключение

Конечно, точку в вопросе об использовании функциональных тромбоцитарных тестов и персонализации терапии ставить рано. Несмотря на то, что тромбоцит – один из главных участников тромбоза, механизм тромбообразования – комплексный, и оценка функции тромбоцита не дает однозначного прогноза у конкретного пациента из-за влияния многих других факторов. Персонализация в том и заключается, чтобы оценить риск у конкретного пациента не одним тестом, а комплексным подходом, учитывая особенности конкретного больного. Пока у пациентов с ИБС однозначно не доказана эффективность использования тестов по определению активности тромбоцитов для корректировки антитромбоцитарной терапии. Основными трудностями на пути персонализации антитромбоцитарной терапии остаются выбор метода оценки активности тром-

боцитов на терапии, отсутствие стандартизации данных методов, влияние многих факторов на резистентность к антитромбоцитарной терапии. Впереди еще большая работа – изучение патофизиологических механизмов высокой реактивности тромбоцитов при ИМ, ЧКВ, аортокоронарном шунтировании, установление причин и механизмов резистентности тромбоцитарных рецепторов к антитромбоцитарной терапии. Возможно, изолированное измерение функциональной активности тромбоцитов и корректировка терапии на ее основе не принесет желаемого снижения случаев тромбозов, но изучение ее в комплексе с другими характеристиками – эндотелиальной функцией, генетической предрасположенностью, выраженностью атеросклероза, активностью иммунной системы позволит найти правильный путь к персонализированной медицине. Важнейшей задачей остается разработка тестов для экспресс-диагностики резистентности к антитромбоцитарной терапии. Появившийся кризис доверия к тестам определения высокой реактивности тромбоцитов для персонализации антитромбоцитарной терапии должен стимулировать к поиску новых решений.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Литература

- Kushner F.G., Hand M., Smith S.C.Jr., et al. Review 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2205-41.
- Wenaweser P., Daemen J., Zwahlen M., et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1134-40.
- Dangas G.D., Caixeta A., Mehran R., et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;123(16):1745-56.
- Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303(8):754-62.
- Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.
- vanWerkum J.W., Heestermaans A.A., de Korte F.I., et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis. An analysis of 431 cases. *Circulation* 2009;119(6):828-34.
- Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.
- de la Torre Hernandez J.M., Alfonso F., Gimeno F., et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (estudio espaol sobre trombosis de stents farmacologicos de segunda generacion-2). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2010; 3(9):911-19.
- Lemesle G., Sudre A., Modine T., et al. High incidence of recurrent in stent thrombosis after successful treatment of a first in stent thrombosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2008;72(4):470-78.
- Airoldi F., Colombo A., Morici N., et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116(7):745-54.
- Joner M., Finn A.V., Farb A., et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1): 193-202.
- Aradi D., Komócsi A., Vorobcsuk A., et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160(3):543-51.
- Campo G., Fileti L., Valgimigli M., et al. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. *J Thromb and Thrombolysis* 2010;30(3):319-31.
- Elsenberg E.H., van Werkum J.W., van de Wal R.M., et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on "high on-treatment platelet reactivity" as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102(4):719-27.
- Gori A.M., Marcucci R., Panizza R., et al. Thrombotic events in high risk patients are predicted by evaluating different pathways of platelet function. *Thromb Haemost* 2008;100(6):1136-45.
- Collet J.P., Cuisset T., Rangé G., et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367(22):2100-09.
- Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P., et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1742-50.
- Greenstein Yul, Filonenko IV, Savchenko AA, et al. Patent № 2413953 Russian Federation: МПКG01N 33/86. The method of acetylsalicylic acid resistance diagnosing. Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky. № 2009131242/15, publ. 10.03.2011;(7):8. Russian (Тринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А., и др. Патент №2413953 РФ: МПКG01N 33/86. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого. №2009131242/15; опубликовано 10.03.2011;(7):8.
- Paniccia R., Antonucci E., Gori A.M., et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1839-47.
- Lordkipanidzé M., Pharand Ch., Schampaert E., et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-08.
- Aleil B., Ravanat C., Cazenave J.P., et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):85-92.

22. Kulkarni S., Dopheide S.M., Yap C.L., et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105(6):783-91.
23. Geiger J., Teichmann L., Grossmann R., et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005;51(6):957-65.
24. Favalaro E.J. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin in Hematol* 2002;9(5):407-15.
25. Sibbing D., Morath T., Braun S., et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010;103(1):151-9.
26. Sibbing D., Braun S., Jawansky S., et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008;99(1):121-6.
27. Gurbel P.A., Bliden K.P., Guyer K., et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1820-6.
28. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1(8):1710-3.
29. Ohmori T., Yatomi Y., Nonaka T., et al. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1271-8.
30. Catella F., Fitzgerald G.A. Paired analysis of urinary thromboxane B2 metabolites in humans. *Thromb Res* 1987;47(6):647-56.
31. Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J., et al. Biological Assessment of Aspirin Efficacy on Healthy Individuals: Heterogeneous Response or Aspirin Failure? *Stroke* 2005;36:276-80.
32. Brete N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303(8):754-62.
33. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R., et al. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *JACC* 2010;56(12):919-33.
34. Frae C., Cuisset T., Quilici J., et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007;98:838-43.
35. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. A multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1404-11.
36. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10.
37. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R., et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992-1000.
38. Valgimigli M., Campo G., de Cesare N., et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation* 2009;119:3215-22.
39. Patti G., Nusca A., Mangiacapra F., et al. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMY-DA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1128-33.
40. Gurbel P.A., Antonino M.J., Bliden K.P., et al. Platelet reactivity to adenosinediphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008;19:595-604.
41. Sibbing D., Braun S., Morath T., et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):849-56.
42. Geisler T., Zürn C., Simonenko R., et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010;31(1):59-66.
43. Palmerini T., Collet B.S., Cervi V., et al. Monocyte-derived tissue factor contributes to stent thrombosis in an in vitro system. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1570-77.
44. Cheneau E., Leborgne L., Mintz G.S., et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108:43-7.
45. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A., et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2312-17.
46. Lev E.I., Alviar C.L., Arkan M.E., et al. Platelet reactivity in patients with subacute stent thrombosis compared with non-stent-related acute myocardial infarction. *American Heart J* 2007;153(1):e1-6.
47. Funck-Jensen K.L., Dalsgaard J., Grove E.L., et al. Increased platelet aggregation and turnover in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2013;24(7):528-37.
48. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306(11):1215-23.
49. Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R., et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1945-54.
50. Eshetehardi P., Windecker S., Cook S., et al. Dual low response to acetylsalicylic acid and clopidogrel is associated with myonecrosis and stent thrombosis after coronary stent implantation. *Am Heart J* 2010;159(5):891-8.
51. Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A., et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(9):734-9.
52. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R., et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119(2):237-42.
53. Gremmel T., Steiner S., Seidinger D., et al. The influencing factors for clopidogrel-mediated platelet inhibition are assay-dependent. *Thromb Res* 2011;128(4):352-7.
54. Michelson A.D., Frelinger III A.L., Braunwald E., et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009;30:1753-63.
55. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
56. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
57. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64.
58. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;124:1132-7.
59. Siller-Matula J.M., Francesconi M., Dechant C., et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol* 2013;167(5):2018-23.
60. Aradi D., Komócsi A., Price M.J., et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167(5):2140-48.
61. Gurbel P.A., Tantry U.S. An initial experiment with personalized antiplatelet therapy: the GRAVITAS trial. *The Journal of the American Medical Association* 2011;305(11):1136-7.

Поступила: 05.11.2013

Принята в печать: 20.11.2013